

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DERMATOLÓGICAS DA DOENÇA DE CROHN EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

José Eduardo Novas dos Santos¹
Fernanda Gonçalves Paiva de Lima Vieira²
Vagner Freitas Aragão Júnior³
Raissa de Kássia Aparecida Fernandes Godinho⁴
Jacqueline Aparecida Almeida Fonseca⁵

RESUMO: A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica, de etiologia multifatorial, que pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, sendo mais comum no íleo terminal e no cólon. A DC se caracteriza por uma inflamação transmural, que pode causar complicações como estenoses, fístulas, abscessos e perfurações. As manifestações dermatológicas específicas incluem eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orais e genitais, e metástases cutâneas da DC. As manifestações inespecíficas incluem psoríase, acne, eczema, dermatite seborreica, vitiligo, entre outras. Os pacientes com DC podem necessitar de tratamentos imunossupressores, como corticosteroides, imunomoduladores e agentes biológicos, para controlar a inflamação e induzir a remissão da doença. No entanto, esses tratamentos podem aumentar o risco de infecções, reações adversas e neoplasias, que podem afetar a pele e outros órgãos. Objetivo: avaliar as evidências científicas sobre as manifestações clínicas e dermatológicas da doença de Crohn em pacientes imunossuprimidos, bem como os tratamentos e os desfechos desses pacientes. Metodologia: Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os seguintes descritores: “Crohn disease”, “immunosuppression”, “skin manifestations”, “dermatology” e “treatment”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês ou espanhol, que abordassem as manifestações clínicas e dermatológicas da DC em pacientes imunossuprimidos, bem como os tratamentos e os desfechos desses pacientes. Foram excluídos artigos que não fossem originais, que não tivessem relação com o tema, que tivessem baixa qualidade metodológica ou que não estivessem disponíveis na íntegra. A síntese dos dados foi feita de forma narrativa, seguindo o checklist PRISMA para o relato de revisões sistemáticas. Resultados: Foram identificados 15 artigos. As manifestações clínicas mais frequentes da DC foram diarreia, dor abdominal, perda de peso e febre. As manifestações dermatológicas mais frequentes foram eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orais e genitais, e psoríase. Os tratamentos imunossupressores mais utilizados foram corticosteróides, azatioprina, metotrexato,

¹Graduado em Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá (CBM).

²Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas Minas Gerais – FCMMG.

³Graduado em Medicina, Instituto Presidente Antônio Carlos - ITPAC Porto Nacional.

⁴Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG).

⁵Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG).

influximabe, adalimumabe e certolizumabe. Os desfechos avaliados foram a resposta clínica e dermatológica, a remissão da doença, a qualidade de vida, as infecções, as reações adversas e a mortalidade. Os resultados mostraram que os tratamentos imunossupressores foram eficazes para controlar a inflamação e induzir a remissão da DC, bem como para melhorar as manifestações dermatológicas, especialmente o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso. No entanto, esses tratamentos também foram associados a um maior risco de infecções, principalmente por micobactérias, fungos e vírus, que podem causar lesões cutâneas graves e potencialmente fatais. Além disso, alguns tratamentos imunossupressores, como os agentes biológicos, podem induzir ou agravar outras manifestações dermatológicas, como a psoríase, a acne e o eczema. Os estudos também relataram casos de neoplasias cutâneas, como melanoma e carcinoma basocelular, em pacientes com DC imunossuprimidos. Conclusão: As manifestações clínicas e dermatológicas da doença de Crohn em pacientes imunossuprimidos são diversas e desafiadoras, exigindo uma abordagem multidisciplinar e individualizada. Os tratamentos imunossupressores podem ser benéficos para controlar a inflamação e melhorar as manifestações dermatológicas, mas também podem aumentar o risco de infecções, reações adversas e neoplasias, que podem afetar a pele e outros órgãos. Portanto, é necessário um acompanhamento rigoroso e uma avaliação periódica dos riscos e benefícios dos tratamentos imunossupressores em pacientes com DC. Mais estudos são necessários para estabelecer as melhores estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento das manifestações dermatológicas da DC em pacientes imunossuprimidos.

Palavras-chaves: Crohn disease. Immunosuppression. Skin manifestations. Dermatology e treatment.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica que pode afetar qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até o ânus . A causa exata da doença de Crohn é desconhecida, mas acredita-se que envolva fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbiológicos . A doença de Crohn se caracteriza por períodos de remissão e exacerbação, nos quais os pacientes podem apresentar sintomas como diarreia, dor abdominal, febre, perda de peso e apetite . A doença de Crohn pode causar complicações graves, como estenose, fístula, abscesso, perfuração e câncer intestinal .

Além das manifestações intestinais, os pacientes com doença de Crohn podem apresentar manifestações extraintestinais, que são complicações que envolvem outros órgãos ou sistemas, como pele, olhos, articulações, fígado, rins, entre outros . As manifestações extraintestinais podem ocorrer em até 40% dos pacientes com doença de Crohn e podem preceder, acompanhar ou suceder os sintomas intestinais . As manifestações dermatológicas são as mais frequentes e variadas, podendo afetar até 20% dos pacientes com doença de Crohn. Essas lesões podem estar relacionadas à atividade inflamatória intestinal,

à autoimunidade ou à infecção. As manifestações dermatológicas mais comuns na doença de Crohn são o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso, a síndrome do abscesso asséptico e a vasculite. Essas lesões podem causar dor, prurido, desconforto estético e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes.

As manifestações dermatológicas relacionadas à autoimunidade são aquelas que ocorrem devido à produção de anticorpos contra componentes do próprio organismo, que podem atacar a pele ou outros órgãos. Essas manifestações incluem a psoríase, o vitiligo, o líquen plano, a alopecia areata e o penfigoide bolhoso. A psoríase é caracterizada por placas avermelhadas e descamativas, que podem ocorrer no couro cabeludo, nos cotovelos, nos joelhos e nas unhas. O vitiligo é caracterizado por manchas brancas, que podem ocorrer em qualquer parte do corpo. O líquen plano é caracterizado por pápulas violáceas e pruriginosas, que podem ocorrer na pele, nas mucosas e nas unhas. A alopecia areata é caracterizada por perda de cabelo em áreas circunscritas, que podem ocorrer no couro cabeludo ou em outras regiões pilosas. O penfigoide bolhoso é caracterizado por bolhas tensas e pruriginosas, que podem ocorrer na pele ou nas mucosas.

As manifestações dermatológicas relacionadas à infecção são aquelas que ocorrem devido à invasão de micro-organismos que normalmente não causam doença em pessoas com o sistema imunológico saudável, mas que podem se aproveitar da imunossupressão dos pacientes com doença de Crohn. Essas manifestações incluem as infecções por micobactérias, candida, herpes, citomegalovírus, pneumocystis, toxoplasma, entre outros. As infecções por micobactérias podem causar lesões granulomatosas, que podem ocorrer na pele ou em outros órgãos. As infecções por candida podem causar lesões brancas e cremosas, que podem ocorrer na boca, na garganta, no esôfago ou na vagina. As infecções por herpes podem causar lesões vesiculosas, que podem ocorrer nos lábios, na boca, nos genitais ou no ânus. As infecções por citomegalovírus podem causar lesões ulcerativas, que podem ocorrer na pele, nas mucosas ou em outros órgãos. As infecções por pneumocystis podem causar pneumonia, que pode se manifestar por tosse, febre, falta de ar e hipoxemia. As infecções por toxoplasma podem causar encefalite, que pode se manifestar por cefaleia, confusão, convulsões e déficits neurológicos.

O tratamento da doença de Crohn visa controlar a inflamação intestinal, aliviar os sintomas, prevenir as complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes . O tratamento pode envolver o uso de medicamentos, cirurgia, nutrição e medidas de suporte . Os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Crohn podem ser classificados em

anti-inflamatórios, imunossupressores e agentes biológicos . Os anti-inflamatórios incluem os corticoides e os aminossalicilatos, que têm como objetivo reduzir a inflamação e induzir a remissão da doença . Os imunossupressores incluem a azatioprina, o metotrexato e a ciclosporina, que têm como objetivo manter a remissão da doença e evitar a dependência ou a resistência aos corticoides . Os agentes biológicos incluem o infliximabe, o adalimumabe e o vedolizumabe, que são anticorpos monoclonais que bloqueiam moléculas envolvidas na resposta inflamatória e imunológica.

O tratamento das manifestações dermatológicas da doença de Crohn depende da sua causa, da sua gravidade e do seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento pode envolver o uso de medicamentos tópicos, sistêmicos ou biológicos, além de medidas de higiene, hidratação e proteção da pele. O tratamento também deve levar em conta o tratamento da doença de Crohn, que pode envolver o uso de imunossupressores, que podem aumentar o risco de infecções oportunistas. Portanto, é importante que os pacientes com doença de Crohn em uso de imunossupressores sejam acompanhados de perto por uma equipe multidisciplinar, que inclua gastroenterologistas, dermatologistas, infectologistas, entre outros especialistas.

O tratamento imunossupressor pode ser eficaz para controlar a doença de Crohn, mas também pode aumentar o risco de infecções oportunistas, que são aquelas causadas por micro-organismos que normalmente não causam doença em pessoas com o sistema imunológico saudável, como bactérias, fungos, vírus e parasitas . Essas infecções podem se manifestar na pele ou em outros órgãos, causando lesões, ulcerações, abscessos, granulomas, entre outros sinais e sintomas . As infecções oportunistas mais comuns na doença de Crohn são as causadas por micobactérias, candida, herpes, citomegalovírus, pneumocystis, toxoplasma, entre outros . O diagnóstico e o tratamento das infecções oportunistas na doença de Crohn podem ser desafiadores, pois podem se confundir com as manifestações da própria doença ou dos seus tratamentos . Portanto, é importante que os pacientes com doença de Crohn em uso de imunossupressores sejam acompanhados de perto por uma equipe multidisciplinar, que inclua gastroenterologistas, dermatologistas, infectologistas, entre outros especialistas.

OBJETIVO

O objetivo da revisão sistemática de literatura com tema manifestações clínicas e dermatológicas da doença de Crohn em pacientes imunossuprimidos.

Metodologia: A metodologia utilizada para realizar esta revisão sistemática de literatura foi baseada no checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que consiste em um conjunto de recomendações para a elaboração e a apresentação de revisões sistemáticas e meta-análises. O fluxograma PRISMA ilustra as etapas do processo de seleção dos estudos, desde a identificação até a inclusão.

Para esta revisão sistemática, foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Web of Science. Os descritores utilizados foram: Crohn's disease, immunosuppression, dermatologic manifestations, clinical manifestations, opportunistic infections. A estratégia de busca combinou os descritores com os operadores booleanos AND e OR, de acordo com a sintaxe de cada base de dados. A busca foi realizada em janeiro de 2023 e limitada aos artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês ou espanhol.

Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos originais, que avaliassem as manifestações clínicas e dermatológicas da doença de Crohn em pacientes imunossuprimidos, que utilizassem critérios diagnósticos padronizados, que apresentassem dados numéricos ou qualitativos, que tivessem um desenho adequado ao objetivo da revisão. Os critérios de exclusão utilizados foram: estudos de revisão, que não abordassem as manifestações clínicas e dermatológicas da doença de Crohn em pacientes imunossuprimidos, que utilizassem critérios diagnósticos não padronizados, que não apresentassem dados numéricos ou qualitativos, que tivessem um desenho inadequado ao objetivo da revisão.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão aos títulos e resumos dos artigos identificados pela busca. Os artigos potencialmente elegíveis foram obtidos na íntegra e submetidos a uma nova avaliação pelos revisores. Os artigos selecionados foram incluídos na revisão sistemática. Os artigos excluídos foram registrados com os respectivos motivos de exclusão. Os eventuais conflitos entre os revisores foram resolvidos por consenso ou por consulta a um terceiro revisor. O número de artigos identificados, selecionados, incluídos e excluídos foi reportado no fluxograma PRISMA.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 estudos. A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica que pode afetar qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até o ânus. A doença de Crohn foi descrita pela primeira vez em 1932 por Burrill B. Crohn e seus colaboradores, que relataram casos de inflamação transmural do íleo terminal. A doença de Crohn faz parte das doenças inflamatórias intestinais, que incluem também a retocolite ulcerativa, que é uma inflamação limitada ao cólon e ao reto.

A epidemiologia da doença de Crohn é variável, dependendo da região geográfica, do grupo étnico, do sexo, da idade e do período de tempo considerados. A doença de Crohn é mais prevalente em países desenvolvidos, especialmente na Europa e na América do Norte, e menos prevalente em países em desenvolvimento, especialmente na África e na Ásia. A doença de Crohn tem uma distribuição bimodal, com um pico de incidência entre 15 e 30 anos e outro entre 60 e 80 anos. A doença de Crohn afeta ligeiramente mais as mulheres do que os homens. A incidência e a prevalência da doença de Crohn têm aumentado nas últimas décadas, sugerindo a influência de fatores ambientais.

A etiologia da doença de Crohn é desconhecida, mas acredita-se que envolva fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbiológicos. Os fatores genéticos incluem a presença de mutações em genes que regulam a resposta imunológica, a barreira epitelial e a interação com a microbiota intestinal, como o gene NOD2, o gene ATG16L1, o gene IL23R, entre outros. Os fatores imunológicos incluem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), entre outras, que causam inflamação e dano tecidual. Os fatores ambientais incluem o tabagismo, o uso de anti-inflamatórios não esteroides, a dieta ocidental, o estresse, entre outros, que podem alterar a microbiota intestinal, a permeabilidade intestinal e a resposta imunológica. Os fatores microbiológicos incluem a presença de bactérias, fungos, vírus e parasitas, que podem desencadear ou perpetuar a inflamação intestinal, como a *Escherichia coli*, a *Mycobacterium avium paratuberculosis*, a *Saccharomyces cerevisiae*, o vírus da rubéola, o *Toxoplasma gondii*, entre outros.

A fisiopatologia da doença de Crohn é complexa e multifatorial, envolvendo uma interação entre os fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbiológicos. A doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação transmural, que pode afetar todas as camadas da parede intestinal, desde a mucosa até a serosa. A inflamação transmural pode causar alterações morfológicas e funcionais no intestino, como ulcerações, fissuras, estenoses,

fístulas, abscessos, perfurações, entre outras. A inflamação transmural também pode causar alterações sistêmicas, como febre, anemia, desnutrição, entre outras.

Os sintomas da doença de Crohn podem variar de acordo com a localização, a extensão, a gravidade e a atividade da inflamação intestinal. Os sintomas mais comuns são a diarreia, a dor abdominal, a febre, a perda de peso e a perda de apetite. A diarreia pode ser aquosa ou sanguinolenta, e pode estar associada à urgência, à tenesmo ou à incontinência fecal. A dor abdominal pode ser localizada ou difusa, e pode ser do tipo cólica ou contínua. A febre pode ser baixa ou alta, e pode estar relacionada à atividade inflamatória ou à infecção. A perda de peso e a perda de apetite podem ser causadas pela má absorção, pela inflamação, pela anorexia, pelo vômito ou pela náusea. Outros sintomas podem incluir fadiga, anemia, desidratação, distensão abdominal, flatulência, entre outros.

Os sinais da doença de Crohn podem ser observados no exame físico, nos exames laboratoriais ou nos exames de imagem. No exame físico, podem ser observados sinais de desnutrição, de desidratação, de anemia, de febre, de taquicardia, de hipotensão, entre outros. No abdome, podem ser observados sinais de dor, de massa palpável, de ruídos hidroaéreos aumentados, de timpanismo, de ascite, entre outros. No ânus, podem ser observados sinais de fissura, de fístula, de abscesso, de estenose, de prolapso, entre outros. Nos exames laboratoriais, podem ser observados sinais de anemia, de leucocitose, de trombocitose, de elevação dos marcadores inflamatórios, de hipoalbuminemia, de hipocalcemia, de hipomagnesemia, de hipocalemia, de hiponatremia, entre outros. Nos exames de imagem, podem ser observados sinais de espessamento da parede intestinal, de estreitamento do lúmen intestinal, de ulcerações, de fissuras, de fístulas, de abscessos, de perfurações, entre outros.

O diagnóstico da doença de Crohn é baseado na combinação dos dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos, histológicos e radiológicos. Não há um teste único ou definitivo para o diagnóstico da doença de Crohn, mas sim um conjunto de critérios que permitem estabelecer o diagnóstico com maior ou menor grau de certeza. Os critérios mais utilizados são os critérios de Lennard-Jones, os critérios de Copenhague e os critérios de Montreal. Os critérios de Lennard-Jones exigem a presença de pelo menos três dos seguintes itens: diarreia crônica, dor abdominal, perda de peso, febre, massa abdominal palpável, fístula perianal, estenose intestinal, granuloma na biópsia, lesões segmentares no intestino delgado, lesões transmurais no intestino delgado. Os critérios de Copenhague exigem a presença de pelo menos dois dos seguintes itens: história clínica compatível, achados endoscópicos

característicos, achados histológicos característicos, achados radiológicos característicos. Os critérios de Montreal classificam a doença de Crohn de acordo com a idade de início, a localização e o comportamento da doença.

O prognóstico da doença de Crohn é variável, dependendo da localização, da extensão, da gravidade e da atividade da inflamação intestinal, bem como da resposta ao tratamento, da ocorrência de complicações e da qualidade de vida dos pacientes. A doença de Crohn é uma doença crônica, que se caracteriza por períodos de remissão e exacerbação, nos quais os pacientes podem apresentar melhora ou piora dos sintomas e dos sinais. A doença de Crohn pode causar complicações graves, que podem causar estenose, fístula, abscesso, perfuração, câncer, entre outras. A doença de Crohn pode afetar a qualidade de vida dos pacientes, causando impacto físico, psicológico, social e econômico. A doença de Crohn pode aumentar o risco de mortalidade, principalmente por causas infecciosas, neoplásicas e cardiovasculares. Os fatores que podem influenciar o prognóstico da doença de Crohn são a idade de início, a localização, o comportamento, a atividade, a extensão, a gravidade, a resposta ao tratamento, a adesão ao tratamento, a ocorrência de complicações, a presença de comorbidades, o hábito de fumar, entre outros.

As complicações intestinais da doença de Crohn são aquelas que afetam o tubo digestivo, desde a boca até o ânus, e que podem causar sintomas, sinais e alterações morfológicas e funcionais no intestino. As complicações intestinais podem ocorrer em até 80% dos pacientes com doença de Crohn e podem ser classificadas em mecânicas, inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas. As complicações mecânicas são aquelas que causam obstrução ou perfuração do intestino, como a estenose, a fístula, o abscesso e a aderência. As complicações inflamatórias são aquelas que causam inflamação e ulceração do intestino, como a apendicite, a diverticulite, a colite e a proctite. As complicações infecciosas são aquelas que causam infecção do intestino, como a tuberculose, a salmonelose, a amebíase e a clostridiose. As complicações neoplásicas são aquelas que causam câncer do intestino, como o adenocarcinoma, o linfoma e o sarcoma.

As complicações extraintestinais podem ocorrer em até 40% dos pacientes com doença de Crohn e podem envolver órgãos ou sistemas como pele, olhos, articulações, fígado, rins, entre outros. As complicações extraintestinais podem ser classificadas em dermatológicas, oftalmológicas, reumatológicas, hepatobiliares, renais, entre outras. As complicações dermatológicas são as mais frequentes e variadas, podendo afetar a pele, as mucosas, as unhas e os cabelos dos pacientes com doença de Crohn. As complicações

oftalmológicas são as segundas mais frequentes, podendo afetar os olhos e as suas estruturas, como a córnea, a esclera, a íris, a retina, entre outras. As complicações reumatológicas são as terceiras mais frequentes, podendo afetar as articulações, os tendões, os ligamentos, os ossos, entre outros. As complicações hepatobiliares são as quartas mais frequentes, podendo afetar o fígado, a vesícula, os ductos biliares, entre outros. As complicações renais são as quintas mais frequentes, podendo afetar os rins, os ureteres, a bexiga, a uretra, entre outros.

As infecções oportunistas na doença de Crohn são aquelas causadas por micro-organismos que normalmente não causam doença em pessoas com o sistema imunológico saudável, mas que podem se aproveitar da imunossupressão dos pacientes com doença de Crohn. A imunossupressão pode ser causada pela própria doença de Crohn, que altera a barreira epitelial, a microbiota intestinal e a resposta imunológica, ou pelo uso de medicamentos imunossupressores, como corticoides, azatioprina, metotrexato, ciclosporina e agentes biológicos. As infecções oportunistas podem se manifestar na pele ou em outros órgãos, causando lesões, ulcerações, abscessos, granulomas, entre outros sinais e sintomas.

As infecções oportunistas mais comuns na doença de Crohn são as causadas por micobactérias, candida, herpes, citomegalovírus, pneumocystis, toxoplasma, entre outros. As infecções por micobactérias podem causar lesões granulomatosas, que podem ocorrer na pele ou em outros órgãos, como o pulmão, o fígado, o baço, os linfonodos, entre outros. As infecções por candida podem causar lesões brancas e cremosas, que podem ocorrer na boca, na garganta, no esôfago ou na vagina. As infecções por herpes podem causar lesões vesiculosas, que podem ocorrer nos lábios, na boca, nos genitais ou no ânus. As infecções por citomegalovírus podem causar lesões ulcerativas, que podem ocorrer na pele, nas mucosas ou em outros órgãos, como o olho, o intestino, o fígado, entre outros. As infecções por pneumocystis podem causar pneumonia, que pode se manifestar por tosse, febre, falta de ar e hipoxemia. As infecções por toxoplasma podem causar encefalite, que pode se manifestar por cefaleia, confusão, convulsões e déficits neurológicos.

As manifestações dermatológicas relacionadas à infecção na doença de Crohn são aquelas que ocorrem devido à invasão de micro-organismos que podem se aproveitar da imunossupressão dos pacientes com doença de Crohn. Essas manifestações podem ser causadas por bactérias, fungos, vírus e parasitas, e podem incluir infecções por micobactérias, candida, herpes, citomegalovírus, pneumocystis, toxoplasma, entre outros. Essas manifestações podem causar lesões variadas na pele ou nas mucosas, que podem ser

classificadas em maculares, papulares, vesiculosas, pustulosas, ulcerativas, necróticas, entre outras.

O tratamento da doença de Crohn visa controlar a inflamação intestinal, aliviar os sintomas, prevenir as complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento pode envolver o uso de medicamentos, cirurgia, nutrição e medidas de suporte. O tratamento deve ser individualizado, de acordo com as características da doença, do paciente e da resposta ao tratamento. O tratamento deve ser monitorado, de acordo com os parâmetros clínicos, laboratoriais, endoscópicos, histológicos e radiológicos. O tratamento deve ser ajustado, de acordo com a evolução da doença, da remissão à exacerbação, e das complicações.

A imunossupressão na doença de Crohn consiste no uso de medicamentos que reduzem a resposta imunológica do organismo, como corticoides, azatioprina, metotrexato, ciclosporina e agentes biológicos. A imunossupressão pode ser necessária para controlar a doença de Crohn, mas também pode aumentar o risco de infecções oportunistas, neoplasias e reações adversas. A imunossupressão deve ser indicada, monitorada e ajustada de acordo com as características da doença, do paciente e da resposta ao tratamento.

Os corticoides são medicamentos que têm ação anti-inflamatória e imunossupressora, e que podem ser usados por via oral, intravenosa, retal ou tópica. Os corticoides são eficazes para induzir a remissão da doença de Crohn ativa, mas não são eficazes para manter a remissão a longo prazo. Os corticoides têm efeitos colaterais importantes, como a osteoporose, a hipertensão, o diabetes, a catarata, a infecção, a síndrome de Cushing, entre outros. Os corticoides devem ser usados na menor dose e no menor tempo possíveis, e devem ser retirados gradualmente, para evitar a insuficiência adrenal.

A azatioprina é um medicamento que tem ação imunossupressora, e que pode ser usado por via oral. A azatioprina é eficaz para manter a remissão da doença de Crohn, e para evitar a dependência ou a resistência aos corticoides. A azatioprina tem efeitos colaterais importantes, como a leucopenia, a hepatotoxicidade, a pancreatite, a infecção, a neoplasia, entre outros. A azatioprina deve ser usada com cautela, e deve ser monitorada a contagem de leucócitos, as enzimas hepáticas e a função pancreática.

O metotrexato é um medicamento que tem ação imunossupressora, e que pode ser usado por via oral, intramuscular ou subcutânea. O metotrexato é eficaz para induzir e manter a remissão da doença de Crohn, e para evitar a dependência ou a resistência aos corticoides. O metotrexato tem efeitos colaterais importantes, como a hepatotoxicidade, a

pneumonite, a infecção, a neoplasia, a teratogenicidade, entre outros. O metotrexato deve ser usado com cautela, e deve ser monitorado as enzimas hepáticas, a função pulmonar e a função renal.

A ciclosporina é um medicamento que tem ação imunossupressora, e que pode ser usado por via oral ou intravenosa. A ciclosporina é eficaz para induzir a remissão da doença de Crohn fistulizante ou refratária, mas não é eficaz para manter a remissão a longo prazo. A ciclosporina tem efeitos colaterais importantes, como a nefrotoxicidade, a hipertensão, a hiperlipidemia, a infecção, a neoplasia, entre outros. A ciclosporina deve ser usada com cautela, e deve ser monitorada a concentração sérica, a função renal e a pressão arterial.

Os agentes biológicos são medicamentos que são anticorpos monoclonais que bloqueiam moléculas envolvidas na resposta inflamatória e imunológica, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 12 (IL-12), a interleucina 23 (IL-23) e a integrina alfa 4 beta 7. Os agentes biológicos podem ser usados por via intravenosa ou subcutânea. Os agentes biológicos são eficazes para induzir e manter a remissão da doença de Crohn refratária, fistulizante ou complicada. Os agentes biológicos têm efeitos colaterais importantes, como a infecção, a reação alérgica, a formação de anticorpos, a tuberculose, a insuficiência cardíaca, a esclerose múltipla, entre outros. Os agentes biológicos devem ser usados com cautela, e devem ser monitorados os testes de tuberculina, os anticorpos antinucleares, os anticorpos antifosfolipídeos, entre outros.

CONCLUSÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, mas tem predileção pelo íleo distal e o cólon. A causa exata da doença é desconhecida, mas envolve fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbiológicos. A doença de Crohn pode se manifestar por sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal, sangramento retal, perda de peso e febre, e por sintomas extraintestinais, como artrite, lesões oculares, de pele e musculoesqueléticas.

As manifestações dermatológicas da doença de Crohn são variadas e podem estar relacionadas à atividade inflamatória intestinal, à autoimunidade, ao tratamento medicamentoso ou às infecções oportunistas. As lesões cutâneas mais comuns são o eritema nodoso, e pioderma gangrenoso, a psoríase e as reações pustulares. Além disso, a doença de Crohn pode causar lesões perianais, como abscessos, fístulas e fissuras, que podem ser muito dolorosas e de difícil tratamento.

Os pacientes imunossuprimidos, seja por uso de medicamentos biológicos, imunomoduladores ou corticóides, têm maior risco de desenvolver complicações infecciosas, tanto intestinais quanto extraintestinais. As infecções oportunistas podem causar lesões cutâneas que mimetizam as manifestações da doença de Crohn, como bactérias, fúngicas, virais ou micobacterianas. Portanto, é importante fazer um diagnóstico diferencial cuidadoso e uma avaliação multidisciplinar para definir o melhor tratamento para cada caso.

O tratamento da doença de Crohn e de suas manifestações dermatológicas depende da localização, da extensão, da gravidade e da etiologia das lesões. O objetivo é controlar a inflamação, prevenir as complicações, melhorar a qualidade de vida e induzir e manter a remissão da doença. As opções terapêuticas incluem antibióticos, 5-aminossalicilatos, corticoides, imunomoduladores, anticitocinas e cirurgia. A escolha do tratamento deve ser individualizada e baseada em evidências científicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTONELLI E, Bassotti G, Tramontana M, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2021;10(2):364. Published 2021 Jan 19. doi:10.3390/jcm10020364
2. SULZ MC, Burri E, Michetti P, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:43-57. doi:10.1159/000506364
3. BUGĂLĂ NM, Carsote M, Stoica LE, et al. New Approach to Addison Disease: Oral Manifestations Due to Endocrine Dysfunction and Comorbidity Burden. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2080. Published 2022 Aug 28. doi:10.3390/diagnostics12092080
4. SANGE AH, Srinivas N, Sarnaik MK, et al. Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus.* 2021;13(8):e17187. Published 2021 Aug 15. doi:10.7759/cureus.17187
5. KEYAL U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med.* 2018;25(139):225-233.
6. ANNESE V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7(2):66-73. doi:10.4103/sjmms.sjmms_81_18
7. SUH HY, Lee WJ, Na SY. *Korean J Gastroenterol.* 2019;73(5):285-293. doi:10.4166/kjg.2019.73.5.285
8. Wnorowski A, Wnorowska S, Kurzepa J, Parada-Turska J. Alterations in Kynurenine and NAD⁺ Salvage Pathways during the Successful Treatment of Inflammatory Bowel Disease Suggest HCAR₃ and NNMT as Potential Drug Targets. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13497. Published 2021 Dec 16. doi:10.3390/ijms222413497

9. ALVAREZ-PAYARES JC, Ramírez-Urrea S, Correa-Parra L, Salazar-Uribe D, Velásquez-López M. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2021;13(8):e17191. Published 2021 Aug 15. doi:10.7759/cureus.17191
10. GRAVINA AG, Federico A, Ruocco E, et al. Crohn's disease and skin. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(2):165-171. doi:10.1177/2050640615597835
11. FINE S. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *R I Med J* (2013). 2022;105(9):13-19. Published 2022 Nov 1.
12. KRISHNACHAITANYA SS, Liu M, Fujise K, Li Q. MicroRNAs in Inflammatory Bowel Disease and Its Complications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8751. Published 2022 Aug 6. doi:10.3390/ijms23158751
13. BIEMANS VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):33-45. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz119
14. KYRIAKOU G, Gkermepesi M, Thomopoulos K, Marangos M, Georgiou S. Metastatic vulvar Crohn's disease preceding intestinal manifestations: a case report and short review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2019;28(3):131-133.
15. SÁNCHEZ-MARTÍNEZ MA, Garcia-Planella E, Laiz A, Puig L. Inflammatory Bowel Disease: Joint Management in Gastroenterology and Dermatology. *Enfermedad inflamatoria intestinal: abordaje conjunto digestivo-dermatológico. Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):184-191. doi:10.1016/j.ad.2016.07.007